

NACIONĀLAIS
ATTĪSTĪBAS
PLĀNS 2020



EIROPAS SAVIENĪBA
Eiropas Sociālais
fonds

I E G U L D Ī J U M S T A V Ā N Ā K O T N Ē

**Eiropas Sociālā fonda projekts Nr. 9.2.6.0/17/I/001 “Ārstniecības un ārstniecības
atbalsta personāla kvalifikācijas uzlabošana”**

ĻAUNDABĪGO AUDZĒJU ĀRSTĒŠANAS METODES

**Rīga
2019**

ANOTĀCIJA

Metodiskā materiāla mērķis ir sniegt priekšstatu un zināšanas ārstiem, ārstu palīgiem un medicīnas māsām par audzēju ārstēšanas iespējām, kā arī sniegt izpratni par dažādām metodēm, to kombinācijas iespējām, sagaidāmiem rezultātiem un ar terapiju saistītām blaknēm, to profilaksi un ārstēšanu, kas palīdzēs apgūtās zināšanas pielietot profesionālajā darbībā.

Metodiskajā materiālā aplūkotas galvenās audzēju ārstēšanas metodes – ķirurģija, apstarošana, sistēmiskā medikamentozā terapija, komplementārā, simptomātiskā un paliatīvā terapija un to vieta kompleksajā audzēja terapijā. Metodiskā materiāla mērķis tāpat ir sniegt zināšanas par dažādo terapijas metožu blaknēm, to atpazīšanu un ārstēšanu, kā arī izprast paliatīvās un simptomātiskās terapijas lomu audzēju kompleksajā ārstēšanā un dažādo audzēja terapijas metožu pēctecību un ietekmi uz prognozi.

Metodiskā materiāla autore ir RSU Iekšējīgo slimību katedras asociētā profesore *Dr. habil. med.* Dace Baltiņa. Materiāls tapis, balstoties uz ESMO un NCCN vadlīnijām, kā arī autores vadībā izdotās grāmatas “Klīniskā onkoloģija” materiāliem.

SATURA RĀDĪTĀJS

IEVADS	6
1. Vēža terapijas efektivitātes vērtēšanas metodes un ietekme uz audzēju statistiku.....	9
1.1. Vēža terapijas efektivitātes vērtēšanas metodes.....	9
1.2. Vēža statistika, ko var ietekmēt audzēja terapija.....	9
1.2.1. Mirstība.....	9
1.2.3. Pirmā gada letalitāte	10
1.2.4. Piecgadu dzīvildze.....	11
2. Ļaundabīgo audzēju ķirurģija.....	12
2.1. Profilaktiskā ķirurģija	12
2.2. Diagnostiskā ķirurģija.....	13
2.3. Ārstējošā ķirurģija	13
2.4. Paliatīvā un metastāžu ķirurģija	13
2.5. Atbalstošā ķirurģija	14
2.6. Rekonstruktīvā ķirurģija	14
2.7. Akūtā ķirurģija onkoloģijā	14
2.8. Biežākās audzēju ķirurģijas komplikācijas.....	15
3. Audzēju apstarošana	16
3.1. Radiobioloģija	16
3.2. Audzēju radiojutība	16
3.3. Audzēju apstarošanas veidi	17
3.4. Audzēju apstarošanas vieta kompleksajā terapijas shēmā.....	19
3.5. Audzēju apstarošanas biežākās komplikācijas	19
4. Audzēju sistēmiskā medikamentozā terapija.....	20
4.1. Audzēju ķīmijterapija	20
4.1.1. Ķīmijterapijas veidi	21
4.1.2. Ķīmijterapijas blaknes	21
4.2. Audzēju hormonterapija	22
4.3. Audzēju mērķterapija	22
4.3.1. Mērķterapijas veidi.....	23
4.3.2. Mērķterapijas blaknes.....	24
4.4. Audzēju imūnterapija	25
4.4.1. Monoklonālās antivielas	25

4.4.2. Kontrolpunktu inhibitori.....	26
4.4.3. Nespecifiskā imūnmodulējošā terapija.....	26
4.4.4. T šūnu terapija	27
4.4.5. Vēža terapeitiskās vakcīnas	28
4.5. Onkolītiskā viroterapija	29
5. Audzēju paliatīvā un simptomātiskā terapija.....	31
6. Audzēju komplementārā terapija.....	33
7. Psihoemocionālā rehabilitācija.....	35
Pielikumi.....	37
IZMANTOTĀS LITERATŪRAS UN AVOTU SARAKSTS.....	40

SAĪSINĀJUMU UN NOSACĪTO APZĪMĒJUMU SARAKSTS

RECIST	<i>response evaluation criteria in solid tumours</i> (atbildes reakcijas novērtēšanas kritēriji pacientiem ar solīdiem audzējiem)
PVO	Pasaules Veselības organizācija
iRECIST	<i>immune response evaluation criteria in solid tumours</i> (atbildes reakcijas novērtēšanas kritēriji pacientiem ar solīdiem audzējiem, kuri saņem imūnterapiju)
CR	<i>complete response</i> (pilna atbildes reakcija)
PR	<i>partial response</i> (daļēja atbildes reakcija)
SD	<i>Stable Disease</i> (slimības stabilizācija)
PD	<i>Progressive Disease</i> (slimības progresēšana)
3D-CRT	trīsdimensionālā konformālā apstarošana
IGRT	attēlvadītā apstarošana
IMRT	intensitāti modulējošā apstarošana
IORT	intraoperatīvā apstarošana
AsAT	aspartātamīnotransferāze
AlAT	alanīnamīnotransferāze
GGT	gamma glutamīltransferāze
mAV	monoklonālās antivielas
PD-1	programmētās šūnu nāves proteīns 1
PD-L1	Programmētās šūnu nāves ligands 1
CTLA-4	citotoksiskā T limfocīta asociētais proteīns 4
CAR-T	himērisko antigēnu receptoru T šūnas
BCG	Kalmeta Garēna (<i>Calmette Guerin</i>) bacilis
TIL	audzēju infiltrējošie limfocīti
MRI	magnētiskās rezonanses izmeklējums
PET	pozitronu emisijas tomogrāfija

IEVADS

Audzēju ārstēšana ir sarežģīta, un tādēļ pacientam un arī viņa aprūpētājiem ir jāsaprot tās mērķi. Cilvēki ir godīgi jāinformē, lai pēcāk nerastos konflikta situācijas.

Mērķis – izārstēšana. Ar to būtu jāsaprot pilnīga audzēja un tā šūnu likvidācija, lai slimība turpmākajos mūža gados neatjaunotos. Taču, tā kā šādu iznākumu nevar ne garantēt, ne arī par to pārliecināties neviens ārsts visā pasaulē, biežāk lietojam terminu – remisija jeb pilnīga vai daļēja vēža sūdzību un simptomu izzušana.

Pilna remisija ir tad, kad pacientam nav nekādu slimības izpausmju – ne subjektīvu, ne objektīvi pierādāmu. Dažkārt, ja pacients pilnā remisijā nodzīvo 5 gadus, to jau varētu dēvēt par izārstēšanu. Tiesa, vairumā gadījumu recidīvs attīstās pirmajos 2–3 gados pēc diagnozes noteikšanas, taču slimība var atjaunoties arī pēc 10, 15, 20 un pat 30 gadiem. Tādēļ pilna remisija šeit un tagad ne vienmēr nozīmēs – izārstēts.

Daļēja remisija ir stāvoklis, kad pacientam pastāv kaut kādas sūdzības vai objektīvi pierādāmas slimības paliekas, kas ir pārliecinoši mazinājušās kopš slimības sākuma, taču tās joprojām ir. Arī daļēja remisija var ilgt gadiem, kad izveidojas savdabīga simbioze starp audzēju un makroorganismu. Šo trauslo līdzsvaru var izjaukt visdažādākie cēloņi, tiklab ārēji, kā iekšēji faktori. Var pat gadīties, ka daļējas remisijas laikā cilvēks nomirst cita iemesla dēļ, bet piederīgie paliek pārliecībā, ka laikam jau tomēr to vēzi izdevās izārstēt (lasi – apturēt).

Nereti kā izārstēšanas ekvivalentu min tā aizstājradītāju – dzīvildze. Piecgadu, desmitgadu, piecpadsmitgadu un tā tālāk dzīvildze. Korekti būtu runāt par dzīvildzi bez sūdzībām un simptomiem, taču statistika mums piedāvā vienkārši dzīvildzi kā tādu. Mirstība un dzīvildze joprojām kalpo par audzēju aprūpes rezultatīvajiem rādītājiem, kas visobjektīvāk atspoguļo situāciju kopumā. Mirstības samazinājumu un dzīvildzes pieaugumu saista pamatā ar skrīningu, pieejamāku un agrīnāku diagnostiku, terapijas metožu (t. sk. ķirurģijas un apstarošanas) uzlabošanos agrīnām stadijām. Abus šos rādītājus ietekmē primārās (lai nesaslimtu) un sekundārās profilakses (lai atklātu iespējami agrāk) panākumi. Pozitīvie piemēri dzīvildzes pieaugumam ir prostatas vēzis, melanoma, nehodžkina limfoma, leikozes. Negatīvie piemēri ar minimālu dzīvildzes pieaugumu pēdējā pusgadsimta laikā ir smadzeņu audzēji, barības vada, plaušu un aizkuņģa dziedzera vēzis.

Mērķis – slimības kontrole. Pretstatā izārstēšanai slimības kontrole ir dinamiska slimības ārstēšana ar mainīgiem panākumiem, lai novērstu vai attālinātu recidīvu jeb slimības atkārtošanos. Neoadjuvanto (pirmsoperācijas) un adjuvanto jeb profilaktisko (pēcoperācijas) terapiju mēdz saukt arī par ārstējošo terapiju, kas pamatā attiecināma uz agrīnām stadijām.

Mērķis – kvalitatīvas dzīvildzes pagarināšana. To mēdz saukt arī par paliatīvu terapiju, kuras mērķis nav radikāla slimības ārstēšana, bet gan audzēja masas samazināšana vai tālākas progresēšanas ierobežošana, lai šādi atvieglotu pacienta stāvokli un mazinātu slimības slogu. Paliatīvā terapija pamatā attiecināma uz vēlīnām slimības stadijām vai metastātisku audzēju, un tās gaitā tāpat iespējams lietot visdažādākās audzēja terapijas metodes – operāciju, apstarošanu, medikamentozu terapiju. Arī paliatīvas terapijas laikā iespējams panākt gan remisiju, gan slimības stabilizāciju, kas var ilgt ne tikai vairākas nedēļas, bet vairākus mēnešus un pat gadus. Paliatīvās terapijas zelta likums ir nekaitēt. Ja skaidrs, ka slimību pilnībā izārstēt neizdosies, tad iespējami saudzīgākā veidā jāmēģina to ierobežot, nenodarot pāri organismam, lai situāciju nepadarītu vēl smagāku. Priekšroka dodama mazāk toksiskām un pacientam vieglāk panesamām ārstēšanas metodēm. Diemžēl paliatīvā terapija bieži vien tiek vienādota ar paliatīvo aprūpi, kas nebūt nav viens un tas pats. Paliatīvā terapija tomēr kaut kādā mērā ar lielākām vai mazākām sekmēm darbojas uz pašu slimību, kamēr paliatīvā aprūpe pamatā nodrošina simptomātisko terapiju un terminālo aprūpi. Pacienti un viņu tuvinieki parasti satraucas, izdzirdot piedāvājumu – paliatīva terapija, jo ir pārliecināti, ka vairs neko darīt nevar. Taču tas tā nav. Gadās, ka pacients vairākkārtīgi atgriežas pie paliatīvās terapijas, jo slimība etapveidīgi progresē. Jo īsāks ir bijis intervāls no sākotnējā diagnosticēšanas brīža līdz pirmajām metastāzēm (bezrecidīva periods) vai no pirmajām metastāzēm līdz nākamajām (recidīvbrīvais periods), jo parasti tas norāda uz sliktāku, taču ne bezcerīgu prognozi.

Mērķis – sūdzību un simptomu atvieglošana. To sauc par simptomātisko terapiju, kuras galvenais uzdevums ir ciešanu atvieglošana ar nespecifiskiem dažādu grupu medikamentiem. Simptomātiskā terapija neārstē pašu audzēju, taču var ļoti būtiski uzlabot dzīves kvalitāti un nedaudz arī pagarināt dzīvildzi. Simptomātiskā terapija ietver ne tikai pretsāpju medikamentus, bet arī daudzus citus ārstniecības līdzekļus, kas mazina konkrētas sūdzības un simptomus, uzlabo pašsajūtu, apetīti, miegu. Simptomātiskās terapijas arsenālā noteikti iekļaujamas arī komplementāras metodes – homeopātija, fitoterapija, fizikālā, adatu u. c. terapijas.

Latvijas pacienti bieži nav informēti par terapijas mērķiem, tādēļ izmisīgi uzstāj vai piekrīt agresīvai terapijai arī tad, kad medicīniski tā var būt pat potenciāli bīstama. Zinu, ārstam nav viegli pateikt, ka slimība nav izārstējama, taču godprātīga situācijas izskaidrošana ne tikai atvieglos pacienta pakāpenisko samierināšanos ar slimības neizbēgamo atrisinājumu, bet arī pasargās no liekām ciešanām, kas saistītas ar terapijas blaknēm un toksicitāti.

Mērķis – psihoemocionāls atbalsts. Tā uzdevums ir palīdzēt tikt galā ar slimības vai ārstēšanas radītām garīgām un/vai psihoemocionālām un sociālām sekām. Šis atbalsts būtu

nepieciešams teju vai katram vēža slimniekam jau no slimības paša sākuma. Psihosociālais atbalsts ietver ne tikai skaidrošanu, uzklaušāšanu un padomdošanu. Tas reizē ir arī ceļvedis sarežģītajā valsts un privāto aprūpes piedāvājumu kartē. Psihosociālais atbalsts palīdz atgriezt pacientu ģimenē, darbā, sabiedrībā, palīdz rast motivāciju dzīvot. Holistiskā pieeja ir tas, kas pie mums pietrūkst onkoloģisko pacientu aprūpē. Neviens pacients nedrīkstētu būt kārtējais medicīniskais gadījums. Šobrīd Latvijas onkoloģiskajiem pacientiem valsts apmaksātu psihosociālu atbalstu iespējams saņemt nevalstiskajā pacientu organizācijā “Dzīvības koks”, kas organizē ne tikai tematiskas vasaras nometnes, bet arī grupu terapiju Rīgas birojā (www.dzivibaskoks.lv).

Metodiskais materiāls sniedz ieskatu daudzās un dažādās audzēju ārstēšanas metodēs, kā arī aplūko to ietekmi uz audzēju statistikas rādītājiem.

1. VĒŽA TERAPIJAS EFEKTIVITĀTES VĒRTĒŠANAS METODES UN TO IETEKME UZ AUDZĒJU STATISTIKU

1.1. Vēža terapijas efektivitātes vērtēšanas metodes

Audzēja apjoma un izplatības novērtēšanai dinamikā ir būtiska nozīmē terapijas efektivitātes un slimības gaitas izsekošanai. Kopš 1981. gada klīnicisti gan ikdienā, gan pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju klīnisko pētījumu ietvaros, lieto PVO izstrādātos RECIST 1.0 kritērijus. Kopš 2009. gada tie papildināti (RECIST 1.1) ar jauniem precīzāk definētiem nosacījumiem dažādās situācijās un dažādiem mērījumiem [2]. Pirmajā pielikumā sk. RECIST kritērijus, bet 2. pielikumā labākās iespējamās atbildes reakcijas uz terapiju novērtējums pēc RECIST kritērijiem [2].

Dažādās imūnterapijas metodes atšķirībā no klasiskās ķīmijterapijas atšķirīgā veidā ietekmē audzēja uzvedību. Bieži novērotā *pseudoprogresija* un vēlāks terapeitiskais efekts mudināja ārstus un zinātniekus izvirzīt jaunus terapijas efektivitātes kritērijus pacientiem, kuri saņem imūnterapiju. Kopš 2009. gada iRECIST pieeja ļauj novērtēt tādas atbildes reakcijas uz terapiju, kas nav raksturīgas klasiskajai ķīmijterapijai. Principā iRECIST kritēriji ir līdzīgi RECIST kritērijiem, tikai ar lielāka laika distances pieļāvumu [3].

1.2. Vēža statistika, ko var ietekmēt audzēja terapija

1.2.1. Mirstība

Mirstība no vēža ir rādītājs, kas visbezkaislīgāk raksturo progresu attiecīgajā nozarē kopumā. Pateicoties visiem zinātnes, tehnikas un farmācijas industrijas sasniegumiem, mēs šodien varam būtiski pagarināt dzīvi, mazināt audzēja kopmasu un pacienta ciešanas, taču pagaidām vairumam pacientu mums vēl nav izdevies novērst vēzi kā nāves cēloni. ASV vecumstandartizētā mirstība no sirds slimībām stabili mazinās kopš 1980. gada, no audzējiem – daudz mazākā mērā tā sāka mazināties tikai kopš 1993. gada [4]. Mirstības līkne ir gandrīz plakana jau kopš 1958. gada. Jaunāko aplēšu informācija no ES-28 dalībvalstīm, kas pieejama par 2014. gada pārskata periodu [2] liecina, ka ES laika posmā no 2004. līdz 2014. gadam mirstība no vēža samazinājās par 12,3% vīriešiem un par 6,9% sievietēm. Daudz lielāks samazinājums bija vērojams no sirds išēmiskās slimības – attiecīgi par 32,7% vīriešiem un

36,8% sievietēm. Latvijā priekšlaicīga mirstība (0–64 gadu vecumā) no ļaundabīgiem audzējiem ir augstāka nekā vidēji ES valstīs, turklāt ar tendenci pieaugt gan vecumā līdz 64 gadiem, gan kopējā populācijā [1].

Mirstību daudz lielākā mērā ietekmē primārā un sekundārā profilakse (nesaslimst vai saslimst; vai tiek diagnosticēti ļoti agrīnās stadijās, kad pastāv lielāka izārstēšanas iespēja) un ievērojami mazākā mērā pati audzēja ārstēšana (izņemot tos gadījumus, kad izdodas audzēju pilnībā izārstēt un tas mūža gaitā vairāk neatkārtojas). Tādēļ var teikt, ka ar terapiju mēs varam samazināt mirstību pamatā ļoti agrīni diagnosticētos gadījumos, kuri turklāt vēl arī tai labi padodas.

Visās vecuma grupās mirstība Latvijā ir pieaugusi no 272/100 000 līdz 297/100 000, un pamatā tas noticis uz vecāku par 64 gadiem pacientu rēķina. Līdz 64 gadu vecumam mirstības rādītāji no ļaundabīgiem audzējiem laikā no 2006. līdz 2015. gadam ir samērā stabili (vidēji 108/100 000 gadījumiem).

1.2.3. Pirmā gada letalitāte

Pirmā gada letalitāte ir rādītājs, kas atspoguļo kāda daļa pacientu, kuri pārskata periodā ir ņemti uzskaitē, nomiruši ļaundabīgā audzēja dēļ pirmā gada laikā kopš diagnozes noteikšanas. Šo rādītāju visbūtiskāk ietekmē primārā ielaistība jeb audzēja sākotnējā izplatība diagnozes noteikšanas brīdī. Jo lielāka ir bijusi stadija un jo plašāk izplatīts audzējs, jo mazākas radikālas terapijas iespējas. Taču, pateicoties terapijas iespējām, šim rādītājam vajadzētu pieaugt vismaz to audzēju kopā, par kuriem zināms, ka tie labi reaģē uz specifisko terapiju. Kopējā pirmā gada letalitāte Latvijā ir mazinājusies no 41,8% 2001. gadā līdz 32,8% 2016. gadā. Vismazāk pirmā gada letalitāte mazinājusies pacientiem ar I un II stadijas audzējiem, kamēr pacientiem ar III un IV stadijas audzējiem tā ir būtiski mazinājusies, kas norāda uz ārstēšanas efektivitāti.

Pirmā gada letalitāti tāpat ietekmē arī pacientatkarīgi faktori – vispārējais veselības stāvoklis, blakusslimības un terapijas panesamība. Pacientiem bez kontrindikācijām operācijai, apstarošanai vai sistēmiskai medikamentozai terapijai ir lielākas iespējas saņemt un reaģēt uz pielietoto terapiju, pat, ja tā ir paliatīva (neradikāla). Terapija kaut kādā mērā var samazināt pirmā gada letalitāti, taču pamatā tas notiks uz savlaicīgi un agrīni atklātu audzēju rēķina.

1.2.4. Piecgadu dzīvildze

Piecgadu dzīvildze ir rādītājs, kas atspoguļo, kāda daļa pacientu kopš diagnozes noteikšanas ir dzīvi pēc pieciem gadiem. Šis rādītājs bezkaislīgi atspoguļo tikai vienu faktu – pacients ir dzīvs, vai ne. Šis rādītājs nepasaka, vai pacients ir vesels, izārstēts vai tikai daļēji apārstēts un šobrīd izmisīgi cīnās par savu dzīvību. Piecgadu dzīvildzi tādējādi ietekmē gan agrīna un savlaicīga diagnostika, gan arī terapija, ja tā konkrētajā gadījumā bijusi efektīva.

Latvijā piecgadu dzīvildze laikā no 2001. līdz 2012. gadam kopumā ir pieaugusi no 36% līdz 48,6%, un vispārliciecinotākais kāpums vērojams pacientiem ar III stadijas audzēju (no 26,2% 2001. gadā līdz 39,2% 2012. gadā uzskaitē ņemtajiem pacientiem), kur nešaubīgi ir bijusi nozīme pielietotajai terapijai.

2. ĻAUNDABĪGO AUDZĒJU ĶIRURĢIJA

Vēža ķirurģija, šķiet, ir visvecākā ārstēšanas metode, kuras aizmetņi aprakstīti jau Ēģiptes papirusos un citās senākajās rakstu liecībās. Taču par nopietnu onkoloģisko ķirurģiju mēs varam runāt tikai kopš XIX gadsimta vidus, kad kļuva iespējams operācijas veikt narkozē un kad līdz ar aseptikas attīstību kļuva iespējama arī dobumķirurģija. Ķirurģija ir vienīgā vēzi ārstējošā metode, ko neietekmē audzēja bioloģiskās īpašības un neapdraud iespējamās rezistences attīstība. Operācija ir smaga trauma visam organismam, taču, uzlabojoties primārajai diagnostikai, palielinās iespējas veikt orgānsaudzējošas operācijas, iespēju robežās saglabājot to funkcijas. Atsevišķos gadījumos (bet ne visos!) neoadjuvanta medikamentoza terapija (ķīmijterapija pirms operācijas) šodien sniedz iespēju operēt arī tādus audzējus, kas sākotnēji savas izplatības dēļ šķita neoperējami. Agrīni diagnosticētus audzējus iespējams izoperēt tā, ka pacientam iestājas ilgstoša remisija vai slimība mūža gaitā vairs neatkārtojas. Ķirurģija onkoloģijā joprojām ir ārstēšanas *zelta standarts*, un neviens visā pasaulē to nav atcēlis. Kas ir izgriezts, tas ir izgriezts. Cita lieta, ka pat veiksmīgas operācijas vēlīnos rezultātus ietekmē atlikušās vēža šūnas, kas palikušas organismā un kaut kur cirkulē vai ir piesaistījušās kādai vietai, ko ar šī brīža attēldiagnostikas metodēm nemaz nav iespējams noteikt. Audzējam progresējot, attīstās metastāzes citos audos un orgānos. Taču arī šeit skalpelim ir milzīga nozīme, kā to rāda būtiskais dzīvildzes pagarinājums pēc metastāžu rezekcijas. Metastāžu ķirurģija patiešām ir būtisks XX gadsimta otrās puses piensums.

Ļoti svarīgi ir audzēju izoperēt veselo audu robežās, to minimāli traumējot operācijas gaitā. Ķirurgs ir vienīgais, kurš zina kā tur izskatījās, ko izgriezta un kas palika. Palielinoties agrīno stadiju īpatsvaram vēža pacientu kopumā, sagaidāms, ka uzlabosies ķirurģijas ilgtermiņa rezultāti un papildu terapija (dārga, toksiska, nepieejama) daudzkārt nemaz nebūs vajadzīga.

2.1. Profilaktiskā ķirurģija

Preventīvā jeb profilaktiskā ķirurģija ir vēzdraudes patoloģiju vai pārmaiņu izoperēšana, lai pasargātu no invazīva konkrētas lokalizācijas audzēja attīstības. Piemēram, polipu izoperēšana resnajā zarnā, krūšu noņemšana sievietēm ar ģenētiski determinētu sevišķi augstu krūts vēža risku, patoloģiski pārmainītu audu izņemšana jebkur citur.

2.2. Diagnostiskā ķirurģija

Diagnostiskā ķirurģija ir materiāla paņemšana no audzēja, lai to pārbaudītu mikroskopiski un pierādītu vēža šūnu klātbūtni. To sauc par biopsiju, ko var veikt ar skalpeli vai īpašu biopsijas adatu. Parasti to dara ķirurgs, taču pēdējos gados biopsijas veic arī citi speciālisti – radiologi, ginekologi, dermatologi u. c.

Pie audzēja audu paraugu paņemšanas metodēm minamas: punkcija (t.sk. arī US un CT kontrolē), svārpsta biopsija (ar resnāku adatu, arī US/CT kontrolē), incīzijas un ekscīzijas biopsija. Tāpat audzēja audu paraugus iespējams paņemt endoskopiskās izmeklēšanas laikā, laparoskopijas, torakoskopijas vai mediastinoskopijas laikā. Veicot biopsiju, obligāta ir onkoloģiskās modrības principu ievērošana (iespējami saudzīgāka audzēja gabaliņa paņemšana, pareizs tās dziļums melanomām, ādas audzējiem, pareiza materiāla fiksācija un pareiza uzglabāšana).

2.3. Ārstējošā ķirurģija

Ārstējošā ķirurģija ir lokalizēta audzēja izoperēšana, kam var sekot citas ārstēšanas metodes, lai aizkavētu vai novērstu slimības recidīvu jeb atjaunošanos. Operācija stadijas precizēšanai ļauj precīzāk noteikt slimības izplatību, piemēram, laparoskopiski pārlicinoties par izsēju vēdera dobumā un vienlaikus paņemot arī biopsiju no aizdomīgajiem veidojumiem vai apvidiem. Agrāk tautā to sauca par *atvēra un aizšuva* operāciju. Tagad to iespējams veikt mazāk invazīvi. Pateicoties dažādām attēldiagnostikas iespējām (CT, MRI, PET/CT) pirmsoperācijas etapā, ķirurgs par operāciju izšķiras, jau būdams diezgan pārliecināts par to, ko varēs izdarīt.

Audzēja masas mazinošā ķirurģija paredz daļēju audzēja izņemšanu, kad pilnīga audzēja izoperēšana nav iespējama. Piemēram, apjomīgam olnīcu audzējam ķirurgs iespēju robežās izņem visus patoloģiskos audus, kam seko sistēmiska medikamentoza terapija.

2.4. Paliatīvā un metastāžu ķirurģija

Paliatīvā ķirurģija ir jebkura ķirurģiska iejaukšanās, kas mazina ciešanas, uzlabo dzīves kvalitāti neārstējamiem pacientiem, bet tiešā veidā neārstē pašu slimību vai arī to ietekmē minimāli. Tās mērķis ir likvidēt dzīvībai bīstamu stāvokli (zarnu vai citu dobo orgānu nosprostošanās, asiņošana, sāpes), ko nav iespējams panākt ar medikamentiem.

Metastāžu ķirurģija ir atsevišķu metastāžu izoperēšana, tā pagarinot dzīvildzi un uzlabojot dzīves kvalitāti. Metastāžu ķirurģijai parasti seko sistēmiska terapija, lai mazinātu cirkulējošo vēža šūnu skaitu un augšanas iespējas. Pēdējos gados pārliecinoši pierādījies, ka aknu, plaušu un smadzeņu metastāžu ķirurģija var būtiski pagarināt šo cilvēku mūžu.

2.5. Atbalstošā ķirurģija

Atbalsta ķirurģija ir ļoti būtiska metode sistēmiskās terapijas vai mākslīgās ēdināšanas nodrošināšanai. Ķirurgs ievada un fiksē speciālas ierīces ilgstošas ķīmijterapijas nodrošināšanai (tā saucamie porti) vai transkutānas (caur ādu) zondes ēdināšanai caur kuņģi. Pie atbalsta ķirurģijas tāpat pieskaitāmas daudzās drenu sistēmas ilgstošai šķidruma novadīšanai (no pleiras vai vēdera dobuma). Visas šīs manipulācijas veic ķirurgs, stingri ievērojot aseptikas noteikumus.

2.6. Rekonstruktīvā ķirurģija

Rekonstruktīvā ķirurģija ļauj vismaz daļēji atgūt orgāna vai audu sistēmas iepriekšējo stāvokli. Piemēram, krūts rekonstrukcija pēc mastektomijas (krūts noņemšanas operācija), sejas rekonstrukcija, dažādu implantu ievietošana. Arī šīs operācijas veic ķirurgi, nepieciešamības gadījumā piesaistot sejas un žokļu ķirurgus, asinsvadu ķirurgus, plastikas ķirurgus un citus speciālistus.

2.7. Akūtā ķirurģija onkoloģijā

Īpaši izdalāma akūtā ķirurģija, kad dzīvību apdraudošu sūdzību un simptomu dēļ pacients uz operācijas galda nonāk nepilnīgi izmeklēts. Gadās, ka akūtas operācijas laikā konstatē vēža diagnozi. Taču pamatā ļaundabīgo audzēju operācijas mūsdienās ir labi plānotas ar jau iepriekš paredzamu scenāriju. Akūtas situācijas var parādīties slimības gaitā arī kaut kad vēlāk, kad audzēja progresēšanas dēļ rodas nosprostojums, nospiedums vai cita veida nopietnas komplikācijas. Daudzos gadījumos pēc atkopšanās no akūtās situācijas pacientam veic plānveida onkoloģisko operāciju.

2.8. Biežākās audzēju ķirurģijas komplikācijas

Akūtās un subakūtās komplikācijas

Te pieskaitāmas pēcooperācijas sāpes, nogurums, apetītes zudums, operētā apvidus pietūkums, zilumi, stīvums un/vai nejutīgums, asiņošana, brūču infekcija, šuvju nepietiekamība. Pacienti ar onkoloģiskām slimībām un īpaši pēc ilgām operācijām pastāv lielāks trombemboliju risks, tādēļ veicama to profilakse.

Vēlīnās sekas

Te minamas limfātiskā tūska, orgāna bojājums un/vai funkcionāls defekts, seksualitātes un auglības problēmas, kolostoma jeb mākslīgā zarnu atvere uz vēdera priekšējās sienas, kosmētiski defekti (pēc mastektomijas jeb krūšu noņemšanas, plašas operācijas sejas rajonā, locekļu zaudējums) un funkcionāli traucējumi (runas defekti, elpošanas caurulīte, vēdera izejas traucējumi, dažu orgānu sliktāka funkcionēšana). Vēlīnās sekas daudzos gadījumos ir labi koriģējamas.

Tieši ar onkoloģisku diagnozi saistītās ķirurģiskās komplikācijas

Papildu riski, kas var rasties pacientiem ar onkoloģisku diagnozi, ir malnutrīcijai (sliktāk dzīst, biežākas šuvju problēmas), asins recēšanas traucējumi un iepriekš saņemtā vēža terapija, piemēram, potenciāli operējamais apvidus iepriekš ir bijis starots (ne visos gadījumos, protams).

3. AUDZĒJU APSTAROŠANA

Apstarošana ir audzēja lokālas ārstēšanas metode. Tas nozīmē, ka tiek iznīcinātas vai ievērojami bojātas tikai tās audzēja šūnas, kas atrodas starojuma zonā. Apstarošanas laikā netiek skartas tās vēža šūnas, kas varbūtēji cirkulē pa asinsstrāumi vai limfātisko sistēmu, vai atrodas ārpus starojuma lauka. Salīdzinājumā ar sistēmisko medikamentozo terapiju, kas potenciāli var iedarboties uz visām organismā cirkulējošām vai jebkur esošām vēža šūnām (respektīvi, tās darbība ir sistēmiska, visu organismu skaroša), starojuma iedarbības lauks ir daudz šaurāks. Teorētiski sistēmisku starojuma iedarbību uz vēža šūnām varētu panākt, apstarojot visu ķermeni, taču tas būtu pārāk smags pārbaudījums veselajiem audiem un nopietns risks pacienta veselībai. Dažkārt mēdz apstarot, piemēram, visas smadzenes, lai mazinātu audzēja izsējas risku. Taču to dara tikai noteiktās situācijās un noteiktu audzēju ārstēšanas ietvaros. Tāpat vien ne visas smadzenes, ne kādus citus plašākus apvidus neapstaro.

3.1. Radiobioloģija

Šīs ārstēšanas metodes pamatā ir ļoti sīku daļiņu plūsmas vai viļņu enerģijas graužoša ietekme uz šūnām. Staru kūlim saskaroties ar šūnas skābekļa vai ūdens molekulām (kas veido turpat 80% no visām šūnu veidojošām molekulām), sākas jonizācijas process, kā rezultātā izdalās ļoti citotoksiskas (šūnām kaitīgas) vielas – tā sauktie brīvie radikāļi. Jonizējošais starojums tāpat rada tiešus šūnas struktūrvienību bojājumus. Tādējādi starojuma šūnu iznīcinošā darbība ir gan tieši iznīcinoša, gan pastarpināta caur brīvo radikāļu veidošanos. Starojuma skartajās šūnās tiek bojāts to DNS, un tās vairs nespēj tālāk dalīties. Tas nenotiek uzreiz un pēkšņi. Daudzos gadījumos pāriet vairākas dienas vai nedēļas, kamēr vēža šūnas sāk iet bojā. Reiz sācijas, šis process var turpināties vairākas nedēļas un pat mēnešus pēc starošanas pabeigšanas. Diemžēl starojums skar tiklab veselās, tā arī slimās šūnas. Tādēļ visas inovācijas un uzlabojumi staru terapijas pilnveidošanā lielā mērā ir vērsti uz to, lai iespējami mazāk ciestu veselās šūnas, vienlaikus nodrošinot maksimālu ietekmi uz audzēja šūnām.

3.2. Audzēju radiojutība

Lai arī starojums teorētiski visai postoši iedarbojas uz visām dzīvajām struktūrām, izrādās, ka vēža šūnu jutība pret starojumu var atšķirties. To nosaka dažādi apstākļi. Zināms, ka visjutīgākās pret starojumu ir labi apskābekļotas šūnas, jo skābeklis ir viens no

svarīgākajiem brīvo radikāļu veidošanās avotiem. Ar skābekli labi apgādāti audi ir trīsreiz jutīgāki pret starojumu salīdzinājumā ar hipoksiskiem (skābekļa badā esošiem) audiem. Arī audzēja kopmasai ir zināma nozīme. Jo tā ir lielāka, jo centram tuvāk esošās šūnas var būt mazāk apskābekļotas nekā perifērijā esošās.

Audzēji ar augstu radiojutību

Audzēji, kam novērota augsta radiojutība, ir seminoma, smadzenīšu meduloblastoma, Vilmsa audzējs, limfosarkoma, retikulārā sarkoma, dažas anaplastiskas karcinomas (plaušās, vairogdziedzerī, nazofaringeāli). Staru terapijas laikā tad vērojams, kā šie audzēji mazinās burtiski pa dienām. Taču tas nenozīmē, ka starošana būs vienīgā ārstēšanas metode.

Mēreni radiojutīgi audzēji

Pie mēreni radiojutīgiem audzējiem pieskaitāmi plakanšūnu audzēji (ādā, makstī, uz dzimumlocekļa, mutes dobumā, deguna blakusdobumos, vidusausī, rīklē, balsenē, bronhos, barības vadā, dzemdes kaklā, anālajā apvidū), pārejas tipa epidermālas karcinomas jeb transitoro šūnu karcinomas (urīnpūslī, dzemdes kakla kanālā), dzemdes ķermeņa adenokarcinoma, krūts vēzis, daži olnīcu audzēji. Šo audzēju gadījumos (ar reti izņēmumiem) staru terapija ietilpst kompleksā ārstēšanas shēmā ar visnotaļ labiem rezultātiem.

Audzēji ar niecīgu radiojutību

Niecīga radiojutība novērota pacientiem ar saistaudu sarkomām, hondromām (skrimšļaudu audzēji), gremošanas trakta adenokarcinomām, nieru, aknu, aizkuņģa dziedzera audzējiem, melanomu. Staru terapija šais gadījumos nebūs izvēles sākuma vai pamata ārstēšanas metode, taču šobrīd aizvien plašāk šos audzēju gadījumā lieto apstarošanu papildu ar citām metodēm. Pēdējos gados pieaugusi interese par apstarošanu kā savdabīgu modulējošu metodi kombinācijā ar imūnterapiju.

3.3. Audzēju apstarošanas veidi

Iespējamās dažādas starošanas metodes – ārējā, iekšējā un sistēmiskā. To, kādu tieši metodi izvēlēsies, noteiks audzēja veids, izmēri, lokalizācija ķermenī, cik tuvu audzējs atrodas veselīem audiem, kas ir īpaši jutīgi pret starojumu jeb tā saucamajiem kritiskajiem audiem. Tāpat izvēli ietekmēs arī tas, kādas vēl metodes plānotas ārstēšanai, pacienta vecums, blakus slimības, vispārējais veselības stāvoklis, kā arī tas, vai šis apvidus jau reiz ir bijis apstarots vai nē. Parasti lieto vienu no starošanas metodēm, taču tās var arī kombinēt.

Ārējā apstarošana

Tā ir metode, kad starojuma avots atrodas tuvāk vai tālāk no ķermeņa, bet noteikti ārpus tā. Ar šo starojuma veidu ārstē lielāko daļu audzēju. Atkarībā no audzēja veida un lokalizācijas (pamatā dziļuma) iespējams izvēlēties dažādas apstarošanas metodes – distances rentģenerāciju, distances gamma terapiju, terapiju ar lielas enerģijas bremsējošo starojumu, terapiju ar ātrajiem elektroniem. Lineārajā paātrinātājā lielas enerģijas bremsējošais starojums veidojas, ātrajiem elektroniem atsitoties pret īpašām mērķa plāksnītēm. To mēdz saukt arī par elektronu terapiju.

Šodien iespējamas dažādas ārējās apstarošanas metodes, lai iespējami mazāk apstarotu blakus esošos veselos audus un precīzāk trāpītu tieši audzējam:

- 1) trīsdimensionālā konformālā apstarošana (3D-CRT);
- 2) attēlvadītā apstarošana (IGRT);
- 3) intensitāti modulējošā apstarošana (IMRT);
- 4) protonu staru terapija fotonu un elektronu vietā izmanto protonus. Latvijā šī metode nav pieejama;
- 5) stereotaktiskā apstarošana jeb kibernaža tehnoloģija;
- 6) intraoperatīvā apstarošana (IORT) ir distances jeb ārējā apstarošana ķirurģiskas operācijas laikā.

Iekšējā apstarošana

To vēl mēdz saukt arī par kontaktpstarošanu vai brahiterapiju. Ar šo metodi iespējams pievadīt lielāku kopējo starojuma dozu daudz mazākam un precīzākam apvidum, nekā ar distances apstarošanu. Radioaktīvā viela šajā gadījumā atrodas nevis aparātā ārpus ķermeņa, bet gan dažādos implantos (lodītes, sēkliņas, granuliņas, vadiņi, kapsulas, baloniņi, caurulītes), ko ievada ķermenī iespējami tuvu plānotajai apstarošanas vietai.

Sistēmiskā apstarošana

Tā ir metode, kad radiofarmaceutiskus preparātus pacients ieņem iekšķīgi vai tos ievada intravenozi. To vēl sauc par radionuklīdu terapiju, kad konkrētā viela pastiprināti uzkrājas noteiktos audos. Tās laikā starojumu emitējošās zāles izplatās pa visu ķermeni, taču īpaši lielā koncentrācijā tās uzkrājas konkrētos audos, kas arī ir apstarošanas mērķaudi. Radiofarmaceutiskais līdzeklis satur konkrētu radioaktīvo izotopu (joda, stroncija, samārija, rādija, fosfora, litija u. c.), kas nereti ir piesaistīts speciālai antivielai (monoklonālai antivielai), kas to precīzi pienes pie mērķšūnām. Nonākot vēža šūnās, tās apstaro šīs šūnas visprecīzāk, cik vien tas ir šodien iespējams.

3.4. Audzēju apstarošanas vieta kompleksajā terapijas shēmā

Staru terapija nu jau vairāk nekā gadsimtu ir viena no vēža ārstēšanas standartmetodēm. Gadu gaitā ir uzlabojušās ne tikai tās tehniskās iespējas un drošība, bet nākusi klāt arī pieredze staru terapijas iekļaušanai kompleksā vēža terapijas shēmā. Tā vairs nav vienīgā, papildu vai komplementāra metode. Daudzos gadījumos staru terapija var mainīt, piemēram, audzēja jutību pret sistēmisko terapiju un otrādi. Šodien staru terapiju nozīmē arī gadījumos, kad iepriekš uzkrātā pieredze to neuzskatīja par mērķtiecīgu.

Starošanu iespējams lietot kā vienīgo audzēja ārstēšanas metodi, kombinēt to ar operāciju, sistēmisko medikamentozo terapiju, kā arī kombinēt dažādas starošanas metodes. Ļoti liela nozīme starošanai ir, veicot paliatīvu un simptomātisku terapiju. Metastāžu apstarošana ir ļoti efektīva ne tikai simptomu atvieglošanai, bet arī metastāžu samazināšanai un likvidēšanai. Apstarošana ir īpaši efektīva asiņošanas, sāpju, nervu nospiedumu, muguras smadzeņu kompresijas un elpceļu nosprostojuma vai nospieduma likvidēšanai, turklāt ar samērā ilgstošu efektu.

3.5. Audzēju apstarošanas biežākās komplikācijas

Apstarošana pati par sevi ir liela slodze organismam, tādēļ novirzes analīzēs var kļūt par iemeslu apstarošanas atcelšanai, pārcelšanai uz vēlāku laiku, starojuma dozas mazināšanai vai pat terapijas pārtraukšanai. Ļoti būtisks indikators ir asinsaina, jo samazināts asinsšūnu – leikocītu, tostarp limfocītu, trombocītu un eritrocītu – skaits var nopietni apdraudēt veselību starošanas laikā. Ja to skaits ir ļoti zems, starošanu nemaz nesāk. Asinsainu regulāri kontrolē visā terapijas laikā un arī vēl kādu brīdi pēc terapijas pabeigšanas. Tāpat apstarošanu nesāk pacientiem, kuri tobrīd ir ļoti novājināti (kahektiski), kuriem ir paaugstināta temperatūra vai kāda smaga blakusslimība (tuberkuloze, sirds un asinsvadu sistēmas slimība, strutaini procesi), kā arī pārmaiņās ādā starojumu lauku projekcijas vietās.

Cilvēku reakcija un jutība pret apstarošanu var ļoti atšķirties. Nosacīti starošanas blaknes var iedalīt agrīnajās, tādās, kas attīstās pirmo 90 dienu laikā pēc terapijas pabeigšanas un vēlīnajās. Pie agrīnajām blaknēm pieder, piemēram, ādas, kaulu smadzeņu, gremošanas trakta un plaušu bojājumi. Tipiskos gadījumos šīs komplikācijas parādās 3–9 nedēļu laikā. Savukārt cita daļa blakņu var attīstīties krietni vēlāk – 6 mēnešu līdz 5 gadu laikā kopš starošanas pabeigšanas. Tās bieži ir neatgriezeniskas, taču ārstējamas un kompensējamas, piemēram, blaknes ādā, gremošanas orgānos un plaušās.

4. AUDZĒJU SISTĒMISKĀ MEDIKAMENTOZĀ TERAPIJA

Audzēju sistēmiskā medikamentozā terapija ir dažādu grupu medikamentu ievadīšana perorāli vai parenterāli, tā sasniedzot jebkurus audus un orgānus pretstatā ķirurģijai un apstarošanai, kas abas ir lokālas terapijas metodes. Pie audzēju sistēmiskās terapijas metodēm pieder ķīmijterapija, hormonterapija, mērķterapija, imūnterapija un citas metodes.

4.1. Audzēju ķīmijterapija

Ķīmijpreparāti ir medikamenti, kas pamatā iedarbojas uz dažādām šūnas cikla fāzēm, pilnībā vai daļēji pārtraucot šūnu dalīšanos vai tās iznīcinot. Tāpēc tos sauc par citotoksiskiem (šūnai kaitīgiem vai toksiskiem) medikamentiem, bet pašu terapiju par citotoksisko terapiju jeb ķīmijterapiju. Šobrīd audzēju ārstēšanā lieto vairākus desmitus ķīmijpreparātu, un ik dienas tūkstošiem cilvēku visā pasaulē saņem kādu no šīs terapijas shēmām. Citotoksiskos līdzekļus var lietot vienus pašus (monoterapija) vai savā starpā kombinēt medikamentus ar atšķirīgu iedarbību uz šūnu ciklu.

Ķīmijpreparāti vispārliciecinot iedarbojas uz šūnām, kuras ātri dalās. Tādas diemžēl ir ne tikai vēža, bet arī liela daļa veselo šūnu (dzimumšūnas, asinsrades šūnas, gļotādu un matu folikulu šūnas). Tādēļ, iznīcinot vai bremzējot audzēja šūnas, cieš arī veselās. Šūnas, kas atrodas miera fāzē (tādas, kas dotajā brīdī nedalās), parasti slikti reaģē uz ķīmijterapiju, tādēļ vienmēr jārēķinās ar varbūtību, ka nedalošās vēža šūnas paliks neskartas. Atšķirībā no citu grupu medikamentiem, ķīmijpreparāti pamatā vērsti uz vēža šūnu dalīšanās apturēšanu vai vismaz ierobežošanu, tādēļ to darbības mērķis ir ietekmēt šūnas ciklu. Pēdējos gados vērojama būtiska paradigmas maiņa ar pāreju no tiešas vēža šūnas ietekmēšanas uz imūnkompetento šūnu stimulēšanu, lai tās savukārt sekmīgāk cīnās ar vēža šūnām.

Taču ir audzēji, kuri aug ļoti lēni, tad to šūnu īpatsvars, kuras aktīvi dalās, ir neliels. Tādos gadījumos viena pati ķīmijterapija var nebūt veiksmīga un var radīt vairāk blakņu nekā reālu terapeitisko efektu.

Nosacīti mēs varētu runāt par trim ķīmijterapijas mērķiem – (iz)ārstēšanu, slimības kontroli (ierobežošanu, apturēšanu) vai situācijas atvieglošanu (parasti – audzēja masas samazināšanu un simptomu atvieglošanu vai novēršanu). Neviens ārsts visā pasaulē nevar garantēt 100% izdošanos. Pat ja izārstēšana bija terapijas mērķis, tas var arī nepiepildīties. Savukārt, jo mazāka ir izārstēšanas varbūtība, jo svarīgāka ir medikamentu panesamība,

drošība un tas, cik lielā mērā to lietošana ietekmēs dzīves kvalitāti, imūnsistēmu un visa organisma funkcionēšanu.

Mūsdienās visbiežāk ķīmijterapiju kombinē ar citām terapijas metodēm – apstarošanu, operāciju, hormonterapiju, mērķterapiju.

4.1.1. Ķīmijterapijas veidi

Neoadjuvantā ķīmijterapija ir medikamentu ordinācija pirms operācijas ar mērķi samazināt audzēja masu, kā arī pārliecināties par medikamentu efektivitāti konkrēti šajā gadījumā. Nereti neoadjuvanto ķīmijterapiju kombinē ar apstarošanu, lai tādējādi uzlabotu turpmākos dzīvildzes rādītājus. Daudzos gadījumos neoadjuvantas ķīmijterapijas laikā audzējs būtiski mazinās, un pēc operācijas papildu ķīmijterapija vairs nav nepieciešama. Visbiežāk neoadjuvanto ķīmijterapiju izmanto palielu lokālizplatītu (ar taustāmām vai vizualizējamām metastāzēm reģionālos limfmezglos) audzēju gadījumā.

Adjuvantā jeb profilaktiskā ķīmijterapija ir medikamentu ordinācija pēc primārā audzēja izoperēšanas vai apstarošanas, kad pastāv risks, ka slimība varētu atjaunoties. Vairumam audzēju gadu gaitā ir izstrādātas un pārbaudītas visdažādākās zāļu kombinācijas un terapijas shēmas, klāt nākuši jauni medikamenti.

Paliatīvā ķīmijterapija parasti attiecināma uz jau plaši izplatītu metastātisku audzēju, kad vēža perēkļu ķermenī ir tik daudz, ka visus neizoperēsi un neapstarosi. Dažkārt sistēmiska paliatīva ķīmijterapija var būtiski pagarināt dzīvi. To nereti kombinē ar citām metodēm.

4.1.2. Ķīmijterapijas blaknes

Lai gan lielākā daļa ķīmijpreparātu var ierosināt tās vai citas blaknes, ne visiem pacientiem tās noteikti attīstīsies. Tas ir atkarīgs no ļoti daudziem faktoriem – vispārējā veselības stāvokļa, tā, cik ilgi un kādās devās preparātu lieto un tamlīdzīgi. Turklāt blaknes var būt visdažādākās. Būs tādas, kas ir potenciāli bīstamas un bez kavēšanās ārstējamas. Citas blaknes varbūt ir nepatīkamas, taču nerada nopietnu apdraudējumu veselībai, piemēram, matu izkrišana. Vairums blakņu pēc terapijas pabeigšanas izzūd, taču diemžēl būs tādas, kuras pacients jutīs vēl ilgstoši un varbūt pat visu atlikušo mūžu. Diemžēl nepastāv korelācija starp efektivitāti un blaknēm. Proti, ļoti laba ķīmijterapijas panesamība nenorāda uz labu audzēja reakciju uz terapiju un otrādi. Kopumā šķiramas akūtās un vēlīnās blaknes, kā arī īslaicīgās un ilgtermiņa blaknes.

Pie biežākām ķīmijterapijas blaknēm minams nogurums, nespēks, šķebcināšana, vemšana, caureja, mutes un rīkles gļotādas iekaisums, perifēriska neiropātija, anēmija, trombocitopēnija, leikopēnija, ādas un nagu pārmaiņas, sāpes (galvassāpes, sāpes muskuļos un locītavās), garšas pārmaiņas, nieru un urīnpūšļa darbības traucējumi, seksualitātes un auglības problēmas.

4.2. Audzēju hormonterapija

Eksperimentāli pētījumi ar šūnu līnijām un laboratorijas dzīvniekiem ir parādījuši, ka daži audzēji labāk aug, attīstās un izplatās konkrētu hormonu ietekmē. Hormonterapijas būtība ir panākt tādas organisma hormonālās vides pārmaiņas, kas apgrūtina vai pat nomāc audzēja tālāku augšanu un progresēšanu. Tas iespējams tiklab ķirurģiskā ceļā (olnīcu, sēklinieku izoperēšana) vai ar medikamentiem. Mūsdienās hormonterapiju lieto pamatā krūts un prostatas vēža ārstēšanā, kur iegūti vispārliciecināmie pierādījumi par tās efektivitāti. Taču hormonterapiju lieto arī citu audzēju ārstēšanā (dzemdes, olnīcu audzēji), gan kombinējot ar citām metodēm, gan kā otrās vai trešās kārtas metodi. Savukārt to, vai konkrētais audzējs ir hormonatkarīgs vai nē, šodien iespējams noteikt jau audzēja biopsijas paraugā vēl pirms terapijas sākšanas. Proti, nosakot, piemēram, estrogēnu, progesterona vai testosterona receptoru klātbūtni.

Audzēju hormonterapijas blaknes ir atkarīgas no konkrētās metodes. Medikamentiem piemīt prognozējamu blakņu spektrs, kas atkarīgs arī no pacienta vecuma, citām veselības problēmām, medikamenta devas un lietošanas režīma. Iepriekš prognozēt blaknes katram konkrētajam pacientam ir grūti, taču, atšķirībā no ķīmijterapijas, hormonterapiju pacienti parasti panes labāk un tā ir arī saudzīgāka organismam.

4.3. Audzēju mērķterapija

Mērķterapija ir terapija ar medikamentiem, kuri iedarbojas uz konkrētu molekulāro mērķi – proteīnu vai receptoru, kas uz vēža šūnu virsmas sastopams lielākā daudzumā nekā veselajām šūnām. Būtībā mērķterapija tēmē uz tām ģenētiskām vai citādām atšķirībām, kas vēža šūnas atšķir no veselām un ļauj tām neierobežoti augt un vairoties. To vēl mēdz dēvēt par *molekulāro mērķterapiju* vai *personalizēto* (arī *precīzo*) *medicīnu*, kad zāles pacientam piemeklē nevis pēc audzēja lokalizācijas un stadijas, bet pēc konkrētiem molekulāriem marķieriem, kas raksturīgi individuālam pacientam un viņa konkrētajam audzējam.

Mērķterapija būtiski atšķiras no klasiskās ķīmijterapijas. Proti, mērķterapija iedarbojas uz konkrētu molekulāro mērķi, kamēr ķīmijterapija iedarbojas uz daudzām ātri dalošām šūnām: gan vēža, gan veselām. Mērķterapeitiskos līdzekļus izstrādā tā, lai tie darbotos uz konkrēto mērķi, kamēr ķīmijpreparātus atlasa pēc to spējas iznīcināt šūnas. Visbeidzot, mērķterapeitiskie līdzekļi pamatā ir citostatiski (tādi, kas ierobežo šūnu dalīšanos), kamēr klasiskie ķīmijpreparāti – citotoksiski (nogalina vēža šūnas).

Audzēji, kuru ārstēšanai šobrīd ir reģistrēti (tas absolūti nenozīmē, ka tie visiem ir arī pieejami un valsts kompensēti) dažādi mērķterapeitiskie līdzekļi, ir barības vada un kuņģa pārejas daļas un kuņģa audzēji (adenokarcinomas), daži smadzeņu audzēji, krūts, urīnpūšļa, plaušu, nieru, dzemdes kakla, zarnu, galvas un kakla daļas, aknu, olnīcu, ādas un neuroendokrīnie audzēji, melanoma. Diemžēl pagaidām mērķterapija bieži vien kā monoterapijā nav pietiekami efektīva, tādēļ to kombinē ar citām metodēm, reizēm pat apvienojot vairākus šīs grupas līdzekļus.

4.3.1. Mērķterapijas veidi

Audzēju ārstēšanai izmanto visdažādākos mērķterapijas veidus. Katram no tiem ir sava specifika:

1. Mērķtiecīga hormonterapija pacientiem ar noteiktiem attiecīgo hormonu receptoriem var palēnināt hormonjutīgu audzēju augšanu un vairošanos. Te minami, piemēram, antiestrogēni un antiandrogēni;
2. Signālu transdukcijas inhibitori bloķē tās molekulas, kuras piedalās signālu pārvadē, kas nodrošina augšanu stimulējošo signālu pārnesi, ierosinot veselu bioķīmisku notikumu kaskādi, kā rezultātā šūna pastiprināti vairojas;
3. Gēnu ekspresijas modulatori izmaina to proteīnu funkcijas, kuriem piemīt ļoti svarīga nozīme dalīšanās procesu kontrolējošo gēnu ekspresijā;
4. Apoptozes induktori mudina vēža šūnas pakļauties kontrolētai nāvei jeb apoptozei.
5. Angiogenēzes inhibitori bloķē jaunu asinsvadu veidošanos audzējā;
6. Konjugētās monoklonālās antivielas ir antivielas, kurām pievienots ķīmijterapeitisks līdzeklis vai radioaktīva viela, un kuras mērķtiecīgi piesaistās tikai tām šūnām, kuras satur attiecīgo antigēnu, neskarot veselās šūnas un līdz ar to arī radot mazāk blakņu un toksiskas darbības izpausmju.

4.3.2. Mērķterapijas blaknes

Lai arī blakņu spektrs, lietojot klasiskos ķīmijpreparātus un mērķterapeitiskos līdzekļus var atšķirties, diemžēl abos gadījumos var nākties rēķināties ar nopietnām blaknēm, kas bieži vien var kļūt par cēloni terapijas pārtraukšanai vai paliekošām sekām.

Biežākās blaknes, ko novēro mērķterapijas lietotājiem, ir caureja un aknu darbības traucējumi – aknu iekaisums jeb hepatīts (bieži ar dzelti) un aknu enzīmu (AsAT, AlAT, GGT) līmeņu paaugstināšanās serumā. Vēl pie blaknēm minami ādas bojājumi, kas var izpausties kā aknei līdzīgi izsitumi, sausums, nieze, nagu valnīša apsārtums un iekaisums (parasti roku un kāju īkšķos), nagu pārmaiņas (tie kļūst nespodri, trausli, ļoti lēni ataug), fotosensitivitāte (āda kļūst ļoti jutīga un pat minimāla uzturēšanās saulē var radīt apdegumu). Āda pastāvīgi var būt kairināta (sajūta kā pēc saules apdeguma).

Plaukstu un pēdu sindroms ir fenomens, ko novēro dažu mērķterapijas līdzekļu lietošanas laikā. Proti, plaukstu un pēdu āda pietūkst, kļūst sarkana, sāpīga, smagākos gadījumos ap nagu valnīšiem veidojas sāpīgi izcūlojumi. Lai arī šī sindroma patoģenētiskie mehānismi nav skaidri zināmi, tiek domāts, ka tie saistīti ar sīko asinsvadu bojājumu un medikamentu izkļūšanu ārpus asinsvadiem. Šī sindroma pirmās izpausmes ir plaukstu un pēdu sāpīgums, durstīšanas sajūta, notirpums. Tikai vēlāk plaukstas un pēdas piebriest un veidojas apsārtums. Apsārtums atgādina saules apdegumu, vietām tas plīst un veidojas vaļējas čūliņas, un sākas ādas lobīšanās.

Asins recēšanas traucējumu pamatā ir sīko asinsvadu bojājumi un jaunu asinsvadu neveidošanās (angioģenēzes bloķēšanas efekts). Asiņošana, sevišķi ja tā skar kuņģi un zarnas var kļūt smaga un bīstama.

Bloķējot jaunu asinsvadu veidošanos, angiogēneses inhibitori var palēnināt brūču dzīšanas procesu. Tas var izpausties kā vecu brūču atvēršanās un svaigu brūču nedzīšana. Sevišķi bīstami, ja šāds process sākas kaut kur zarnās (perforācija). Angioģenēzes inhibitoru lietošanas laikā var paaugstināties asinsspiediens.

Daži mērķterapeitiskie līdzekļi var radīt sirds bojājumu, īpaši kombinācijā ar noteiktiem ķīmijpreparātiem. Tas var izpausties kā sāpes sirds apvidū, klepus, aizdusa, straujš ķermeņa masas pieaugums, reibonis, ģīboņu epizodes, kāju pietūkums.

Autoimūnas reakcijas ir gan grūti prognozējamas, gan grūti ārstējamas. Kaut kādā veidā sastimulējot imūnsistēmu, tā sāk agresīvi vērsties pret noteiktu mūsu organisma audu veselajām šūnām. Autoimūnas reakcijas novēro plaušās, zarnās, aknās, ādā, acīs, nervos, endokrīnos orgānos un citviet. Ne bieži, bet tomēr, šīs blaknes var būt arī ļoti smagas, neatgriezeniskas un dzīvībai bīstamas.

4.4. Audzēju imūnterapija

Imūnterapija ir organisma paša imūnsistēmas atmodināšana, stimulēšana vai stiprināšana ar dažādiem (dabīgiem vai mākslīgi radītiem) bioloģiskiem līdzekļiem. To mērķis ir palēnināt vai apturēt audzēja tālāku augšanu un metastazēšanos, kā arī atjaunot imūnsistēmas dabīgās funkcijas, lai tā labāk spētu atpazīt audzēja šūnas un tās iznīcinātu. Nosacīti pie imūnterapijas metodēm pieskaita terapiju ar konkrētām monoklonālām antivielām un imūnsistēmas kontrolpunktu inhibitoriem, nespecifiskās imūnterapijas metodes, onkolītisko viroterapiju, terapiju ar T šūnām (dendrītiskām šūnām), citokīniem un vēža vakcīnām. Šobrīd vērojama būtiska paradigmas maiņa, kad no uzbrukuma pašām vēža šūnām, modernā terapijas cenšas iedarboties uz imūnkompetentajām šūnām un imūnsistēmu kā tādu.

Imūnterapija dažādā veidā un mērā var ietekmēt audzēju augšanu un to tālāku progresēšanu. Šodien terapijā galvenokārt izmantojam kādu no diviem principiāli atšķirīgiem mehānismiem. Viens ir imūnsistēmas atbalstīšana, stimulēšana, lai tā atkal sāktu strādāt, atpazītu un iznīcinātu vēža šūnas. Otrs ceļš ir iespējamo *barjeru* nojaukšana, kas kaut kādā mērā traucē imūnkompetentajām šūnām uzbrukt un iznīcināt vēža šūnas. Šodien zināmi un tiek lietoti vairāki medikamenti, kas darbojas uz tā saucamajām *bremzēm* un to ierosinātā *gāzes pedāļa atlaišana* var iekustināt un aktivizēt imūnsistēmu. Taču, ņemot vērā ļoti sarežģīto imūnsistēmas struktūru un tās komponentu mijiedarbību, kaut kādu pedāļu atlaišana var atvērt *Pandoras* lādi ar iepriekš grūti prognozējamām sekām. Turklāt audzējs pa to laiku var pamanīties aktivizēt citus metabolisma ceļus un mehānismus savai izdzīvošanai.

4.4.1. Monoklonālās antivielas

Monoklonālās antivielas (mAv), ko izmanto imūnterapijā, ir laboratorijās mērķtiecīgi radītas antivielas. Tās var iedalīt vairākās grupās.

Tīrās monoklonālās antivielas (naked mAb) darbojas pašas par sevi, un tām nav piesaistītas ne ķīmiskas, ne radioaktīvas vielas. To darbības mehānismi var būt vairāki. Dažas mAv piesaistās vēža šūnām un padara tās atpazīstamas imūnsistēmai, kas tad arī mērķtiecīgi tām uzbrūk. Citas mAv imūnatbildes reakciju ietekmē, iedarbojoties uz konkrētiem kontrolpunktiem un tos bloķējot. Vēl citas mAv piesaistās un bloķē tādus šūnu virsmas antigēnus, kuriem ir zināma loma šūnas augšanā.

Konjugētās monoklonālās antivielas ir medikamenti, kur mAv ir saistītas ar ķīmiskām vai radioaktīvām vielām. Nonākot pie vēža šūnām, uz kuru virsmas atrodas konkrētais antigēns, mAv piesaistās pie tām un atbrīvojas no savas *kravas*. Respektīvi, šādā veidā gan

ķīmiskās, gan radioaktīvās vielas tiek pienestas klāt tieši konkrētajām vēža šūnām un ievērojami mazākā veidā kaitē citām veselām šūnām, uz kuru virsmas šādu receptoru nav. Konjugētās mAv vēl mēdz saukt arī par iezīmētām (*labeled*), marķētām (*tagged*) vai uzlādētām (*loaded*) mAv. Dažas mAv var sekmīgi lietot ķīmijpreparātu precīzākai pievadīšanai vēža šūnām. Tās sauc par antivielu un zāļu konjugātiem (*antibody-drug conjugates, ADC*). Tiesa šie medikamenti ir ļoti toksiski, un var paši par sevi radīt smagas blaknes, ja tie nepiesaistās konkrētam antigēnam.

Bispecifiskās monoklonālās antivielas ir medikamenti, kas sastāv no divām mAv un vienlaikus var saistīties ar diviem dažādiem proteīniem.

Monoklonālo antivielu biežākās blaknes ir drudzis, drebuļi, nespēks, vājums, galvassāpes, šķebcināšana, vemšana, caureja, izsitumi, pazemināts asinsspiediens.

4.4.2. Kontrolpunktu inhibitori

Tie ir medikamenti, kas *noņem imūnsistēmu no bremzēm*, respektīvi, bloķē tos mehānismus, kas kaut kādu iemeslu dēļ neļauj tai pilnvērtīgi strādāt. Piemēram, daži patoģenētiski ceļi (PD-1, PD-L1 un CTLA-4) ir ļoti svarīgi imūnsistēmas atbildes reakcijas nodrošināšanā. Tos atbrīvojot, imūnsistēma atkal sāk atpazīt vēža šūnas antigēnus un uzbrukt tos saturošām šūnām. Tādējādi kontrolpunktu inhibitori (*check-point inhibitors*) būtiski iejaucas vēža šūnu augšanas kontroles mehānismos, tos sagraujot vai ievērojami palēninot audzēja tālāku progresiju. PD-1 un PD-L1 ir kontrolproteīni, kas atrodas uz T šūnu virsmas un normāli atrodas bremzēšanas režīmā, lai neļautu T limfocītiem sākt uzbrukumu citām organisma šūnām. Atlaižot bremzes, imūnsistēma atkal sāk atpazīt vēža šūnas un tās iznīcināt.

Kontrolpunktu inhibitoru blaknes var skart dažādus orgānus un audus, taču visbiežāk novēro ādas, gremošanas trakta, plaušu, endokrīnās sistēmas (vairogdziedzera, virsnieru, hipofīzes), kaulu un muskuļu, nieru, nervu sistēmas, sirds un asinsvadu un redzes bojājumus. Vairumā gadījumu blaknes ir vāji vai mēreni izteiktas.

4.4.3. Nespecifiskā imūnmodulējošā terapija

Parasti nespecifisko imūnterapiju nozīmē vienlaikus ar citu ārstēšanas metodi (apstarošana, ķīmijterapija) vai pēc tās pabeigšanas. Taču atsevišķos gadījumos tā var būt nozīmēta arī kā ārstēšanas pamatmetode vai vienīgā metode, ja kaut kādu iemeslu dēļ citas terapijas metodes nav piemērojamas. Onkoloģijā galvenokārt lieto terapiju ar citokīniem,

BCG vakcīnu un citiem bioloģiskiem imūnsistēmas atbildes reakciju modulējošiem līdzekļiem.

Citokīni ir dabīgi signālproteīni, ko ražo leukocīti (baltie asinsķermenīši) un kas piedalās imūnsistēmas atbildes reakcijas, iekaisuma un hemopoēzes (asins formelementu ražošana) nodrošināšanā. Onkoloģijā galvenokārt izmanto divus no tiem – interferonus un interleikīnus. Vēl vienu citokīnu – hemopoētisko augšanas faktoru – izmanto dažu blakņu profilaksei, lietojot noteiktas ķīmijterapijas shēmas.

BCG vakcīna. Kalmeta un Garēna (*Calmette-Guerin*) bacilis ir novājināts tuberkulozes ierosinātājs, kas, ievadīts organismā, pašu slimību vairs ierosināt nevar, toties spēj iedarbināt spēcīgu imūnsistēmas atbildes reakciju. BCG joprojām lieto un ar nebūt ne sliktiem panākumiem, piemēram, virspusēja urīnpūšļa vēža ārstēšanai.

Bioloģiskie imūnmodulatori vēl ir arī virkne citu medikamentu, kam līdztekus zināmajām indikācijām novērota arī savdabīga imūnsistēmu stimulējoša darbība. Piemēram, levamizola hidrohlorīds (prettārpu zāles), talidomīds, lenalidomīns, pomalidomīds, imikvimods un citi.

Vairumu imūnmodulējošo līdzekļu lieto paliatīvā terapijā kā komplementāru metodi, ārstējot jau plaši izplatījušos, audzējus. Taču nespecifiskos imūnmodulatorus var lietot arī agrīnākās slimības stadijās paralēli citām ārstēšanas metodēm.

4.4.4. T šūnu terapija

Metodes pamatā ir pacienta paša T šūnu pretvēža aktivitātes stimulēšana. Terapiju ar audzēju infiltrējošiem limfocītiem (*TIL; tumor infiltrating lymphocytes*) veic, ņemot T šūnas no audzēja audiem un tās, kuras ir visaktīvākās, pavairojot laboratorijas apstākļos.

Pēdējos gados vislielāko interesi radījusi tā saucamā CAR-T šūnu terapija, kad T šūnas (T limfocītus) ņem no pacienta asinīm un laboratorijas apstākļos tām pievieno konkrēta receptora gēnu. Tas ir himērisko antigēnu receptors (*chimeric antigen receptor*), kas ir mākslīgi radīts ārpus cilvēka organisma un piesaistās konkrētiem proteīniem uz audzēja šūnu virsmas. Tālāk T šūnas ar himēriskajiem antigēnu receptoriem tiek pavairotas laboratorijas apstākļos, lai pēc tam tās intravenozi ievadītu atpakaļ pacienta organismā ar cerību, ka tās izplatīsies pa visu ķermeni, meklējot atbilstīgās šūnas, kam piesaistīties.

4.4.5. Vēža terapeitiskās vakcīnas

Vakcīnas, ko izmanto vēža ārstēšanā būtiski atšķiras no profilaktiskajām vakcīnām, un to galvenais mērķis ir atmodināt un stimulēt organisma imūnsistēmu cīņai ar jau esošu audzēju. Vēža terapeitiskās vakcīnas gatavo no pašām vēža šūnām, šo šūnu fragmentiem vai tīriem antigēniem. Vakcīnterapiju bieži kombinē ar citām šūnām, ko sauc par *adjuvantiem*, lai vēl papildus stimulētu imūnsistēmu. Vēža vakcīnas mudina imūnkompetentās šūnas uzbrukt vēža šūnām ar vienu vai vairākiem specifiskiem antigēniem uz to virsmas. Tā kā imūnsistēmai ir vēl arī speciālas šūnas, kas uztur imunoloģisko atmiņu, tad tiek domāts, ka pēdējās nodrošina ilgstošāku vakcīnas iedarbību.

Lielākā daļa vēža šūnu vakcīnas ir *autologās vakcīnas*. Proti, tās ir iegūtas no paša pacienta audzēja un pēc tam ievadītas atpakaļ.

Allogēnās vakcīnas iegūst no cita cilvēka vēža šūnām. Pēdējās ir vieglāk iegūstamas, taču pētījumi šai jomā turpinās un pagaidām vēl nav pārliecinošas atbildes, kuras no vakcīnām ir efektīvākas.

Antigēnu vakcīnas imūnsistēmu uzmundrina ar vienu vai vairākiem antigēniem, nevis veselām vēža šūnām. Par antigēniem parasti izmanto proteīnus vai proteīnu daļas, ko sauc par peptīdiem. Antigēnu vakcīnas var būt specifiskas konkrētam audzēja veidam. Taču tās netiek izgatavotas konkrētajam pacientam, kā tas ir autologo audzēja šūnu vakcīnas gadījumā.

Dendrītisko šūnu vakcīnas iegūst no dendrītiskām šūnām. Tās ir speciālas imūnkompetentās šūnas, kas imūnsistēmai ļauj atpazīt vēža šūnas kā kaut ko svešu un draudīgu. Tās saplēš vēža šūnas sīkās druskās un to antigēnus kā tādu medību trofeju piegādā T šūnām, lai tās tos atpazītu un sāktu imūnu uzbrukumu jebkurai šūnai organismā, uz kuras virsmas atrodams šāds antigēns. Dendrītisko šūnu vakcīnas gatavo no tās personas dendrītiskajām šūnām, kurām šī vakcīna tiks lietota.

Vektoru vakcīnas ir īpatnējs imūnterapijas veids, kad par vektoriem (piegādātājiem) kalpo speciāli iepriekš apstrādāti (lai organismā neizraisītu slimību) vīrusi, baktērijas, rauga sēnītes un citas īpašas nesēj molekulas, ar kuru starpniecību organismā ievada ļoti konkrētus antigēnus. Tie var būt vairāki laboratorijas apstākļos iegūti vēža šūnu antigēni. Nonākot organismā, imūnsistēma reaģē uz visām šūnām, kas ir šādu antigēnu nēsātājas, ierosinot to bojāeju.

4.5. Onkolītiskā viroterapija

Noteiktiem vīrusiem piemīt spēja iekļūt vēža šūnā un tur replicēties. Lai arī onkolītiskie vīrusi vienlīdz labi spēj iekļūt kā vēža, tā veselās šūnās, tieši audzēja šūnu patoloģiski izmainītā signālu pārvade, atbildes reakcija uz stresu un homeostāze padara tās īpaši piemērotas vīrusa replikācijai. Iespējams, ka normālā šūnas pretvīrusu darbība, lai tos atpazītu un atbrīvotos no tiem, audzēja šūnām ir kaut kādā veidā izmainīta, kas papildus nodrošina vīrusa mērķtiecīgo replikāciju tieši vēža šūnās. Taču izrādās, ka vīrusu izvēlīgums, kurā šūnā replicēties ir daudz sarežģītāks un atkarīgs no smalkas mijiedarbes starp vīrusu un audzēju, kā arī no organisma imūnsistēmas stāvokļa. To var ietekmēt šūnu virsmas receptori, vīrusa replikācijas potenciāls un šūnu antivirālās reakcijas elementi. Onkolītisko vīrusu audzēju iznīcinošais (lītiskais) potenciāls tāpat ir atkarīgs no paša vīrusa, tā devas, vīrusa dabiskā vai inducētā tropisma un audzēja šūnas uzņēmības pret dažādiem šūnu nāves veidiem (apoptoze, nekroze, piroptoze un autofāģija).

Onkolītiskie vīrusi vēža šūnās var inducēt arī autofāģiju – esenciāli svarīgu katabolisku procesu šūnu homeostāzes nodrošināšanai. Onkolītiskie vīrusi izjauc šūnu autofāģijas sarežģīto mehānismu, lai sekmētu paši savu replikāciju. Visbeidzot, daži onkolītiskie vīrusi spēj iznīcināt audzējus arī netiešā veidā, bloķējot audzēja vaskularizāciju.

Neatkarīgi no mehānismiem, caur kuriem onkolītiskie vīrusi ierosina vēža šūnu bojāeju, onkolīze atbrīvo dažādus audzējasociētos antigēnus un citus *briesmu* signālus, kas liek “*sarosīties*” imūnsistēmai, rekrutējot un aktivizējot imūnkompetentās šūnas. Tā, aktivizējoties un nobriestot dendrītiskajām šūnām un citām antigēnus uzrādošām šūnām, tās efektīvāk nodod šo informāciju T šūnām, tādā veidā ierosinot pret audzēju un pret vīrusu vērsto imūnsistēmas atbildes reakciju. Savukārt, lai šo spēju pastiprinātu, ar ģenētiskās modifikācijas metodi onkolītiskajos vīrusos papildus var iekodēt dažādus citokīnus, imūnmodulatorus un audzējasociētos antigēnus.

Pētījumi ar cilvēkiem apstiprina jau pētījumos ar laboratorijas dzīvniekiem iegūtās atziņas, proti:

- 1) onkolītiskos vīrusus var sistēmiski pievadīt metastāzēm – tos injicējot intravenozi;
- 2) intravenozās vīrusa ievades barjeras var mazināt, pakāpeniski palielinot devas;
- 3) audzēja šūnu tieša iznīcināšana nav vienīgais terapijas mērķis;
- 4) imūnkompetentās šūnas var reizē būt gan vīrusa izplatību ierobežojošas, gan veicinošas.

Preklīniskie un klīniskie pētījumi parādījuši, ka onkolītiskie vīrusi audzējus inficē samērā neviendabīgi un nepilnīgi, neatkarīgi no devas un ievadīšanas ceļa. Efektīvas vīrusu

izplatīšanās šķērslis var būt audzēja izmēri, biezi intratumorošie saistaudu slāņi, intersticiālais spiediens un vājais asinsvadu tīklojums, kā arī nekrozes un kalcifikāti audzēja masā. Tā rezultātā onkolītiskā viroterapija audzēja masu var arī pilnībā neiznīcināt.

Kopš 2016. gada audzēju terapija ar onkolītiskiem vīrusiem ir atzīta par vērā ņemamu nākotnes audzēju terapijas vienu no metodēm. Monoterapijā vai kombinācijā ar citām terapijas metodēm onkolītiskiem vīrusiem iespējama sinerģiska darbība, tā būtiski palielinot terapijas efektivitāti.

5. AUDZĒJU PALIATĪVĀ UN SIMPTOMĀTISKĀ TERAPIJA

Audzēja paliatīvās terapijas mērķis ir atvieglot simptomus un uzlabot dzīves kvalitāti. Paliatīva ir tāda terapija, kas vairs nav radikāla, proti, ar to audzēju izārstēt nevar, taču var ierobežot tā tālāku augšanu un bremsēt tālāku izplatību. Būtībā jebkura metastātiska audzēja terapija ir paliatīva. Dažkārt ar paliatīvu terapiju var būtiski pagarināt kvalitatīvu dzīvi.

Paliatīvos nolūkos var lietot ķīmijterapiju, apstarošanu, hormonterapiju, mērķterapiju, radiofrekvences ablāciju, krioterapiju un virkni citu metožu. Izvēloties medikamentus, jāņem vērā, ka vissvarīgākais izvēles kritērijs ir panesamība un iespējami mazāka toksicitāte, lai papildus vēl vairāk nepasliktinātu pacienta pašsajūtu. Tāpat paliatīvā aprūpe var ietvert sevī arī diēterapiju, fizioterapiju, relaksāciju, garīgu un psihoemocionālu atbalstu. Pacienti un tuvinieki bieži vien ar paliatīvu aprūpi saprot terminālu aprūpi, kas neatbilst patiesībai. Ir ļoti svarīgi pacientam izskaidrot šīs terapijas mērķus un iespējas, lai nerastos lieki pārpratumi.

Paliatīvās terapijas mērķi var būt vairāki:

- 1) atvieglot simptomus (sāpes, elpas trūkums, šķebcināšana, vemšana, bezmiegs vai citas ar slimību vai tās ārstēšanu saistītas blaknes);
- 2) palīdzēt izšķirties par turpmāko ārstēšanu un aprūpi;
- 3) koordinēt pacienta aprūpi starp dažādiem speciālistiem un dažādām ārstniecības iestādēm;
- 4) atbalstīt emocionāli, garīgi un psiholoģiski;
- 5) atbalstīt pacienta tuviniekus un/vai aprūpētājus.

Paliatīva aprūpe var tapt piemērota jebkurā slimības etapā, kad vien tas ir nepieciešams, un tā pilnīgi noteikti nav attiecināma tikai un vienīgi uz terminālo stadiju. Ideālā gadījumā paliatīvai aprūpei būtu jābūt pieejamai un izprastai jau no paša slimības sākuma.

Paliatīvā aprūpe ir komandas darbs, kur bez onkologa būtu piesaistāmi vēl citi speciālisti – paliatīvās aprūpes speciālists, medicīnas māsa, algologs, sociālais darbinieks, kapelāns, diēterapeits, fizioterapeits, mentori un brīvprātīgā darba veicēji. Diemžēl Latvijā ir nepietiekams paliatīvās aprūpes gultu skaits, trūkst attiecīgo speciālistu un iespējas pakalpojumus saņemt ambulatoriski vai dienas stacionāra ietvaros.

Simptomātiskai terapijai izvēlas nespecifiskus dažādu grupu medikamentus, kas ārstē konkrētos simptomus, bet neietekmē slimības gaitu. Tādējādi simptomātiskā terapija pamatā ir pacienta pašsajūtas uzlabošanai, nevis slimības ierobežošanai vai apturēšanai. Par

simptomātisku terapiju lemj situācijās, kad specifiskās terapijas iespējas ir izsmeltas vai arī pacienta vispārējais stāvoklis ir pārāk smags, lai piedāvātu paliatīvu terapiju.

6. AUDZĒJU KOMPLEMENTĀRĀ TERAPIJA

Neskatoties uz visiem mūsdienu sasniegumiem molekulārajā un radiācijas bioloģijā, farmācijā, ģenētikā, imunoloģijā un ķirurģijā, vēzis joprojām ir un paliek līdz galam neatrisināta mīkla gan ārstiem, gan zinātniekiem, pacientiem un viņu piederīgajiem. Izklusās bēdīgi, taču brīdī, kad tradicionālās medicīnas iespējas sarūk vai ir izsmeltas, cerība un dzīvotgriba ir tās, kas izmisīgi sāk klauvēt pie jebkurām durvīm. Netradicionālās medicīnas klēpī ticību brīnumam meklē daudzi ... Un daži arī atrod.

Komplementārā terapija ietver dažādas ārstnieciskas metodes un manipulācijas, kuras tiek lietotas *paralēli* tradicionālajām. Komplementārās terapijas mērķi onkoloģijā var būt visdažādākie – uzlabot pacienta vispārējo fizisko un emocionālo pašsajūtu, mainīt dzīvesveidu veselības uzlabošanas vārdā, potencēt citas tradicionālas metodes, iespējami mainīt organisma iekšējo vidi, kas palīdzētu ātrāk atbrīvoties no vēža vai terapijas radītām sekām. Būtu naivi iedomāties, ka šīs metodes ir absolūti nekaitīgas. Pastāv gan nevēlamas zāļu mijiedarbības, gan toksicitātes risks. Apmēram pusē gadījumu komplementārās terapijas metodes ordinē ārsti, ieskaitot onkologus. Piemēram, tie var būt dažādi uztura bagātinātāji, vitamīni, antioksidanti un tamlīdzīgi, kas būtībā ir pilnīgi argumentēti lietojami līdzekļi.

Komplementāro metožu klāsts ir visai plašs, un nosacīti tās varam iedalīt vairākās grupās:

- 1) tieša iedarbība uz ķermeni (osteopātija, masāža);
- 2) vēsturiskas ārstniecības skolas un mācības (tradicionālā Ķīnas un ājūrvēdiskā terapija, akupunktūra);
- 3) ķermeni un prātu ietekmējošas metodes (meditācija, hipnoze, lūgšanās, joga, visdažādākās mākslas terapijas metodes);
- 4) bioloģiskās metodes (dažādas diētas, homeopātija, ārstniecības augi, dabā sastopamas vielas, uztura bagātinātāji);
- 5) enerģētiskā terapija (enerģētisko lauku ietekmēšana).

Protams, šāds dalījums nav pilnīgs, taču metožu ir daudz, un ne jau visas vajadzētu norakstīt kā nekam nederīgas. Ja homeopāta padoms un izrakstītās zāles palīdz pacientam justies labāk, tad tas ir tikai apsveicami, jo mēs darbojamies vienā virzienā. Tāpat mākslas terapeits, jogas speciālists, fizioterapeits, akupunktūras, aromterapijas, meditācijas un citi pārstāvji var palīdzēt un var nākt pacientam par svētību. Mūsdienās, dzenoties pēc pierādījumiem balstītiem pamatojumiem, bieži vien novārtā paliek cilvēciskās saskarsmes dziedinošais spēks. Onkoloģijā tas ir īpaši svarīgi.

Akupunktūra ir metode, kad ar tievām adatiņām tiek stimulēti noteikti punkti cilvēka ķermenī, ko jau tūkstošiem gadu praktizē Tālajos Austrumos. Novērots, ka vēža slimniekiem akupunktūra mazina distresu, atvieglo sāpes un dažkārt arī ķīmijterapijas ierosinātu šķebināšanu un vemšanu, karstuma viļņus un vazomotoriskus simptomus sievietēm ar mākslīgi inducētu menopauzi, atvieglo stāvokli pacientiem ar mutes sausumu pēc apstarošanas un mazina nogurumu. Lai arī kā akupunktūras mehānismus neskaidro tradicionālā ķīniešu medicīna, šobrīd zināms un ar mūsdienu tehnoloģijām pierādīts, ka ārstnieciskā akupunktūra daļēji skaidrojama ar tās saistību ar opioīdu un monoamīderģiskiem receptoriem, tā ietekmējot neurotransmisijas ceļus uz galvas smadzenēm. Veicot funkcionālo smadzeņu MRI, PET un elektroencefalogrāfiju, noskaidrots, ka akupunktūra stimulē dažādus nozīmīgus centrus galvas smadzenēs.

Aromterapija izmanto dažādus tīkamus aromātus (eļļas, augu izvilkumus), lai mazinātu satraukumu, šķebināšanu un tīkami relaksētu. Dažkārt to var apvienot ar vannu vai vieglu masāžu.

Dažādas spēles, piemēram, tieša vai *on-line* labirintu iziešana, dambrete, šahs vai citas galda spēles, kas arī sekmē nomierināšanos un ļauj atslēgties no negatīvām emocijām.

Masāža ir fantastisks veids, kā mazināt stresu, satraukumu, depresiju, sāpes. Turklāt masāža uzlabo vispārēju tonusu. Agrāk bija ļoti negatīva attieksme pret masāžu, pat tiktāl, ka pacientiem to aizliedza, jo lūk, masāža varētu atvieglot audzēja izplatīšanos organismā. Nav ieteicams masāžu veikt tieši virs paša audzēja vai metastāzēm, taču citu ķermeņa daļu masāžai var būt vērā ņemams paliatīvs efekts.

Mākslas terapija ar tās daudzajām iespējām var sniegt milzīgu ne tikai baudījumu, bet arī iespēju distancēties no savas slimības. Radošums jebkurā tā formā ļauj vieglāk paust emocijas un tikt no tām vaļā. Tā sacīt, izdzīvot savu sāpi krāsās, veidošanā, dejā, teātrī, jebkurā citā lietišķā izpausmē.

Meditācija arī ir viens no veidiem, kā atslēgties no skaudrās īstenības, stresa un atgūt iekšējo dvēseles mieru. Meditācija kombinācijā ar dziļo elpošanu daudziem pacientiem mazina stresu, sāpes un izmisumu. Līdzīgi tas notiek ar jogu, kad līdzdarbojas ķermeņa pozicionēšana.

Mūzikas terapija profesionāla mūzikas terapeita vadībā veicina atveseļošanos un uzlabo dzīves kvalitāti.

Šo uzskaitījumu varētu turpināt vēl ar **diētterapiju**, citādām **fiziskām aktivitātēm** un **fizikālo terapiju**, **cia-gun**, **tai-či** vai vienkārši **ārstniecisku vingrošanu**, **grāmatterapiju** un daudzām citām metodēm.

7. PSIHOEMOCIONĀLĀ REHABILITĀCIJA

Audzējs un tā terapija var ietekmēt daudzas pacienta dzīves jomas – ģimenes dzīvi, sociālos kontaktus, darba spējas un iespējas. Nereti vēža pārslimošanu salīdzina ar *kara veterānu pārdzīvoto*, kad pacients domās ik pa laikam atgriežas pie savas slimības, atceroties palātas biedrus, sarunas ar ārstniecisko personālu un tamlīdzīgi. Tā ir traumējoša un destruktīva pieredze. Apmēram pusē gadījumu pacienti ar laiku adaptējas savai slimībai, taču daudziem ir nepieciešama palīdzība, lai atgrieztos tādā vai vismaz tuvu līdzīgam psihoemocionālam un arī fiziskam stāvoklim, kāds bija pirms slimības.

Saskaņā ar Latvijas onkoloģisko pacientu atbalsta organizācijas “Dzīvības koks” aptaujas rezultātiem, diagnozes noteikšanas brīdī 73% respondentu piedzīvojuši bailes, 69% – izmisumu, 47% – bēdas, bet 33% – izbrīnu, pārsteigumu. Latvijā veiktā aptauja atklāj, ka apmēram ceturtdaļa pacientu šo etapu izvēlas pārdzīvot vienatnē, noslēpjot diagnozes faktu pat no ģimenes, to pamatojot ar nevēlēšanos satraukt un kļūt par apgrūtinājumu. Novērtējot savas psiholoģiskās grūtības ārstēšanās laikā, 79% respondentu kā nozīmīgāko atzīmējuši distresu, 73% – bailes, 72% – trauksmainību, 67% – miega traucējumus. Kā pastāvošu problēmu pacienti nosauc arī depresiju, nomāktu garastāvokli, atbalsta trūkumu, problēmas ar ķermeņa uztveri, bet 15,6% pacientu norāda, ka ir apsvēruši domu par pašnāvību. Viena no būtiskākajām pacienta vajadzībām šajā etapā ir nepieciešamība pēc kontroles – gan pār ķermeni, gan emocijām.

Aplūkojot respondentu sniegto informāciju par psiholoģiskajām grūtībām pēc ārstēšanās beigām, jāsecina, ka stress, bailes, trauksme un depresija ir joprojām klātesošas, taču mazākā intensitātē, jo to, ka šāda veida grūtības ir ļoti izteiktas, norāda ap 15% respondentu. Tās galvenokārt saistītas ar bažām par slimības atgriešanos, kā arī slimības rezultātā zaudētajiem sociālajiem vai ģimeniskajiem kontaktiem un darbaspēju (neatkarības) zudumu. Arī fiziski šajā etapā saglabājas zināmi ierobežojumi (nespēks, kognitīvie traucējumi). Saskaņā ar pieejamo informāciju, 20–25% pacientu var piedzīvot posttraumatiskā stresa sindromu. Vislielākais risks ir personām sociālā izolācijā ar zemiem ienākumiem.

Ārstēšanās laikā slimnieki nereti atrodas attaisnotā prombūtnē no darba (apmaksāta darbnespēja), kuras rezultātā būtiski samazinās sociālo kontaktu apjoms, turklāt noguruma un nomāktības dēļ izpaliek arī iesaistīšanās brīvā laika aktivitātēs, tādēļ vēža pacients var nonākt izolācijas situācijā. Atgriešanās darbā vai iesaistīšanās brīvprātīgajā darbā, ja pastāvīga nodarbinātība nav iespējama, ir viens no risinājumiem. Taču tas var būt liels izaicinājums, jo pacientam var būt nepieciešams īpašs darba režīms, kas iegūstams, vienīgi atklāti komunicējot par savu slimību ar darba devēju un kolēģiem, bet saruna par šo pieredzi var būt pietiekami

sarežģīta, piemēram, pacientam ir emocionāli sarežģīti par to runāt, viņš nevēlas tikt žēlots vai iztaujāts.

Rehabilitācija var palīdzēt uzlabot fizisko spēku un izturību, spēju sevi aprūpēt, samierināties ar zaudējumiem, mazināt trauksmainību un depresiju, tikt galā ar tādiem simptomiem kā nogurums, nespēks, sāpes un miega problēmas.

Latvijā valsts apmaksāta psihosociālā rehabilitācija onkoloģiskajiem pacientiem pieejama, interesējoties www.dzivibaskoks.lv tīmekļa vietnē par nometnēm “Spēka avots”. Psihosociālās rehabilitācijas ietvaros persona iemācās sadzīvot ar savu diagnozi, atgūst socializēšanās prasmes un iekšējos spēkus, lai maksimāli pilnvērtīgi atgrieztos profesionālajā, sociālajā un ekonomiskajā apritē.

PIELIKUMI

RECIST kritēriji solīdo audzēju vērtēšanai

Mērķa veidojumi ^a		Veidojumi ārpus mērķa ^b	
CR	Visi mērķa veidojumi izzuduši uz vismaz vienu mēnesi	CR	Visi veidojumi ārpus mērķa ir izzuduši un audzēju marķieru līmenis ir normalizējies
PR	Garāko diametru summa mērķa veidojumiem samazinājusies par 30%	SD	Saglabāties viens vai vairāki veidojumi ārpus mērķa un audzēju marķieru līmenis ir palielināts
SD	Veidojums nav klasificējams ne kā PR, ne PD kopš terapijas sākšanas	PD	Parādījies viens vai vairāki veidojumi ārpus mērķa un/vai vērojama mērķa veidojumu progresija
PD	Garāko diametru summa mērķa veidojumiem palielinājusies par 20% kopš terapijas sākuma vai ir parādījušies jauni veidojumi		

a = mērķa veidojumi ir visi izmērāmie veidojumi (maksimāli 5 veidojumi vienā orgānā vai 10 veidojumi kopumā). Par mērķa veidojumiem izvēlas tos, kuri ir vislielākie (visgarākais šķērsizmērs) un kurus ir visvieglāk izmērīt.

b = visi citi veidojumi ir veidojumi ārpus mērķa. Terapijas gaitā tos var nemērīt, taču tie ir jāuzskaita.

Labākās kopējās atbildes reakcijas uz terapiju novērtējums

Mērķa veidojums	Veidojums ārpus mērķa	Jauns veidojums	Kopējā atbildes reakcija uz terapiju
CR	CR	Nav	CR
CR	SD	Nav	PR
PR	Nav PD	Nav	PR
SD	Nav PD	Nav	SD
PD	Jebkurš	Jā vai Nē	PD
Jebkurš	PD	Jā vai Nē	PD
Jebkurš	Jebkurš	Jā	PD

IZMANTOTĀS LITERATŪRAS UN AVOTU SARAKSTS

1. Statistika par nāves cēloņiem. (2018). *Eurostat Statistics Explained*. Pieejams http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Causes_of_death_statistics/lv
2. Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R., Dancey, J., Arbuck, Gwyther, S., Mooney, M., Rubinstein, L., Shankar, L., Dodd, L., Kaplan, R., Lacombe, D., Verweij, J. (2008). New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*, 45, 228–247. Available at https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/docs/recist_guideline.pdf
3. iRECIST: The guideline. (2017). *RECIST: The official site of the RECIST Working Group*. Available at <http://recist.eortc.org/irecist/>
4. National Center for Health Statistics. (2016). *National Vital Statistics Reports*, June 30, 65(4).
5. WHO. (2019). European Health for All Database (HFA-DB). URL: <http://data.euro.who.int/hfad/>